

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2934090号

(45) 発行日 平成11年(1999) 8月16日

(24) 登録日 平成11年(1999) 5月28日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>

識別記号

庁内整理番号

F I

A61L 27/00

A61L 27/00

J

C01B 25/32

C01B 25/32

B

請求項の数 5 (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平3-350422

(22) 出願日 平成3年(1991) 12月11日

(65) 公開番号 特開平5-161707

(43) 公開日 平成5年(1993) 6月29日

審査請求日 平成8年(1996) 11月12日

前置審査

(73) 特許権者 000004547

日本特殊陶業株式会社

愛知県名古屋市瑞穂区高辻町14番18号

(72) 発明者 奥山 雅彦

名古屋市瑞穂区高辻町14番18号 日本特殊陶業株式会社内

(72) 発明者 服部 昌晃

名古屋市瑞穂区高辻町14番18号 日本特殊陶業株式会社内

(72) 発明者 近藤 和夫

名古屋市瑞穂区高辻町14番18号 日本特殊陶業株式会社内

(74) 代理人 弁理士 加藤 朝道

審査官 中田 とし子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 生体インプラント材料

1

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 リン酸カルシウム化合物から本質上なり、該焼結体の平均結晶粒子径が1  $\mu$ m以下であり平均気孔径が1  $\mu$ m以下であり、気孔率が5～55%であり、曲げ強度が40MPa以上であることを特徴とする生体インプラント材料。

【請求項2】 前記リン酸カルシウム化合物のカルシウム／リン原子比が1.4～1.75であることを特徴とする請求項1記載の生体インプラント材料。

【請求項3】 前記リン酸カルシウム化合物が水酸アパタイトを主結晶とするものであることを特徴とする請求項1又は2記載の生体インプラント材料。

【請求項4】 前記リン酸カルシウム化合物が水酸アパタイトと第三リン酸カルシウムとの複合体であることを特徴とする請求項1～3のーに記載の生体インプラント材

2

料。

【請求項5】 平均粒子径1  $\mu$ m以下の水酸アパタイト粒子99.5～85重量%と、リン酸カルシウム系ガラスフリット0.5～15重量%より調製されることを特徴とする請求項1～4のーに記載の生体インプラント材料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は骨に置換され得る生体材料（インプラント材料）において、特に機械加工性及び生体親和性に優れたインプラント材料に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 リン酸カルシウム化合物は生体親和性に優れ、その焼結体は骨、歯に置換される生体材料として

使用されることが知られている。

【0003】一般に生体の増殖性に重点をおいて、数十 $\mu\text{m}$ ～数百 $\mu\text{m}$ の連続気孔を有するリン酸カルシウム系多孔質インプラント材料が使用されているが、極めて強度が低い。

【0004】そこで、本発明者らは既に生体親和性が高くかつ高強度なリン酸カルシウム焼結体の製造方法として、特公昭60-25383号公報において、カルシウム／リンの原子比が1.4～1.75のリン酸カルシウム塩を主体とする粉末に、焼成後のリン酸カルシウム成分に対して0.1～15重量%のリン酸を添加混合し、焼結する方法により、常圧焼成法において、強度の高い緻密質リン酸カルシウム焼結体を提供した。

【0005】更に特公昭60-50744号公報において、カルシウム／リン原子比1.4～1.75のリン酸カルシウム塩を主体とする粉末に、焼成後のリン酸カルシウム焼結体に対し0.5～15重量%のアルカリ金属、亜鉛及び／又はアルカリ土類金属の酸化物－リン酸系フリットを含有せしめ焼結する方法、及びカルシウム／リン原子比1.4～1.75のリン酸カルシウム塩を主体とする粉末に焼成後のリン酸カルシウム焼結体に対し0.5～15重量%のアルカリ金属、亜鉛及び／又はアルカリ土類金属の酸化物－リン酸系フリット及び $\text{Y}_2\text{O}_3$  3～23重量%を含有せしめ焼結する方法を提供した。これにより、抗折力の範囲が前者の場合およそ133～177MPaに、後者の場合には200MPa以上におよぶ高強度の新規なリン酸カルシウム焼結体が得られた。これらのインプラント材料を生体に移植すると骨組織と化学的に結合し、高強度のため容易に破損することなく、良好な結果を示した。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】従来のインプラント材料はあらかじめ移植部分の形状に合わせて粉末成形時に加工し、焼成後さらに精密加工することにより製造されている。

【0007】しかし、インプラントされる側の生体組織は病巣の進行等により形状が変化するため、インプラント前にあらかじめ製造されたインプラント材料と生体組織との形状がインプラント時（手術時）に合わなくなるという不具合が生じることがあった。従って、インプラント時に容易に寸法加工が可能でかつ生体親和性に優れたインプラント材料の開発が望まれていた。前述のインプラント材料は緻密質であるため焼成後の加工性が低く、ダイヤモンド砥石を用いた加工で切削速度を高めるとチッピング、クラック等で破損してしまっていた。一般に多孔質材料は焼成後の加工は容易であるが、特にリン酸カルシウム系多孔体の場合は極めて強度が低くもろいため、加工時にカケ等が発生し破損してしまうことが多かった。

【0008】本発明は上述の問題を解決し、加工時にチ

ッピング、カケ、クラック等が発生せず、良好な加工性を有し、かつ比較的高強度で、かつ生体親和性に優れたインプラント材料を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明によれば以下のものにより、上記目的を達成できる。

【0010】(1)リン酸カルシウム化合物から本質上なり、該焼結体の平均結晶粒子径が $1\mu\text{m}$ 以下であり平均気孔径が $1\mu\text{m}$ 以下であり、気孔率が5～55%であり、曲げ強度が40MPa以上であることを特徴とする生体インプラント材料。

【0011】(2)前記リン酸カルシウム化合物のカルシウム／リン原子比が1.4～1.75であることを特徴とする前記(1)記載の生体インプラント材料。

【0012】(3)前記リン酸カルシウム化合物が水酸アパタイトを主結晶とするものであることを特徴とする前記(1)又は(2)記載の生体インプラント材料。

【0013】(4)前記リン酸カルシウム化合物が水酸アパタイトと第三リン酸カルシウムとの複合体であることを特徴とする前記(1)～(3)の一に記載の生体インプラント材料。

【0014】(5)平均粒子径 $1\mu\text{m}$ 以下の水酸アパタイト粒子99.5～85重量%とリン酸カルシウム系ガラスフリット0.5～15重量%より調製されることを特徴とする前記(1)～(4)のいずれかに記載の生体インプラント材料。

【0015】

【好適な実施の態様】本発明の生体インプラント材料の好適な態様は、水酸アパタイトを主結晶とするリン酸カルシウム化合物から本質上なり、該焼結体の平均結晶粒子径が $1\mu\text{m}$ 以下であり平均気孔径が $1\mu\text{m}$ 以下であり、気孔率が5～55%であり、曲げ強度が40MPa以上であることを特徴とする。

【0016】本発明でいうリン酸カルシウム化合物は生体親和性に優れる水酸アパタイトが好ましいが、特に水酸アパタイトと第三リン酸カルシウムとの複合体が好ましい。これはインプラント後に第三リン酸カルシウムが生体内で溶出し、生体組織の侵入が容易な寸法の気孔を生じるためである。

【0017】本発明で、水酸アパタイトを主結晶とするとは、X線回折により解析した時に水酸アパタイトを示すピークが最大となることをいう。水酸アパタイトと第三リン酸カルシウムとの結晶相構成比率は公知のX線回折法により求められる。具体的には、 $\text{CuK}\alpha$ 線を用い、水酸アパタイトの(2 1 1)面のピーク高さ $I_{\text{HAP}}$ と第三リン酸カルシウムの(0 2 10)面及び(2 1 7)面のピーク高さ $I_{\text{TCP}}$ とから次式により求めることができる。

【0018】

$$C_{\text{TCP}} = \{ I_{\text{TCP}} / (I_{\text{HAP}} + I_{\text{TCP}}) \} \times 100 \quad (\%)$$

C<sub>100</sub> : 第三リン酸カルシウムの含有率

【0019】好ましい第三リン酸カルシウムの含有率は10~50%である。

【0020】本発明でいうリン酸カルシウム系ガラスフリットとは、そのガラス成分として、CaO及びP<sub>2</sub>O<sub>5</sub>を50重量%以上含有するものである。特に好ましいガラスフリットの組成は特公昭60-50744号に記載のものであり、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>40~75モル%及びBaO, CaO, MgO, ZnO, Na<sub>2</sub>O及びK<sub>2</sub>Oから成る群から選ばれた1以上のアルカリ金属、亜鉛及び/又はアルカリ土類金属の酸化物20~55モル%を含有し、かつこれらの含量がフリット全体の90モル%以上あるもので、フリットの残部成分はB<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, TiO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, SiO<sub>2</sub>等が通例フリット熔融、原料自体、その他の調製工程等から混入するが、これら不純物は合計でフリット全体の約10モル%以内であればよい。

【0021】例えば、モル%で、P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>47%, CaO44%, ZnO9%となる様にH<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, CaCO<sub>3</sub>, ZnOを混合し、該混合物を1300~1400℃でアルミナ質のつば中にて溶解し、その熔融物を水中急冷してガラスカレットとし、これをボールミル(例えばアルミナ質)を用いて粉碎することにより得られる比表面積約5m<sup>2</sup>/gのガラスフリットを用いるとよい。

【0022】本発明のインプラント材料は上記項目を満たせばその製造方法を特に限定しないが、例えば以下の方法で製造される。

【0023】出発材料としては平均粒子径1μm以下の水酸アパタイト粒子と、リン酸カルシウム系ガラスフリットの組合わせが好ましく、焼成中の粒子成長も少なく、またガラスフリットが焼成中に粘度の低い融液と微細な粒子間を濡らし、ネックの焼結を促進させるものと考えられ、目的の組織が容易に得られる。ガラスフリットのかわりにメタリン酸カルシウム等のメタリン酸塩も使用可能であり、同様の効果を生むが、但しその効果は低い。その他にはピロリン酸カルシウム、第一リン酸カルシウム等のリン酸カルシウム原料に、炭酸カルシウム等のカルシウム塩を添加して水酸アパタイトまたは第三リン酸カルシウムに近似の組成になるように調合し、700~1400℃の熱処理(仮焼)により得られる粉末を使用することもできる。

【0024】以下、本発明の生体インプラント材料の製造方法の一例を含め、本発明の好適な実施の態様についてさらに詳細に説明する。

【0025】平均粒子径1μm以下の水酸アパタイト粒子99.5~85.0重量%とリン酸カルシウム系ガラスフリット0.5~15重量%よりなる混合成形物を900~1300℃で焼成する。好ましくは、平均粒子径0.3~0.8μmの水酸アパタイト粒子99.0~93.0重量%と、リン酸カルシウム系ガラスフリット1

~7重量%の混合物を成形し、1000~1200℃で焼成する。

【0026】ガラスフリットの配合割合については、0.5重量%未満では粒子間のネックの成長が起こりにくく、ネックの成長を促進させるために焼成温度を高くすると粒子自身の成長が起こり、平均粒子径、平均気孔径が増大し、気孔率が低下してしまい、強度が低く、切削性の劣る焼成体得られる。

【0027】一方、15重量%を越えると、ガラスフリットと水酸アパタイトとが反応して第三リン酸カルシウムを生成し、第三リン酸カルシウムが100%の焼成体または第三リン酸カルシウムとリン過剰のガラス相とからなる焼成体となってしまう水酸アパタイトが0%となるため、水酸アパタイトを主結晶とするものないしは水酸アパタイトと第三リン酸カルシウムとの複合体を得ることができない。

【0028】好ましいガラスフリットの配合割合は上記の通り1~7重量%であり、これは1%未満では有意の効果が思うように得られず、7%を超えると粒子径、気孔径の増大した組織が一部にみられるようになるからである。

【0029】前記の製法ではホットプレスのように気孔率を低下させず、各粒子間のネッキングが良好に進行するので、本発明のインプラント材料を安価に良好に製造可能である。

【0030】本発明の生体インプラント材料は、平均結晶粒子径1μm以下の結晶粒子(本質上リン酸カルシウム化合物)からなり、さらに平均気孔径1μm以下の気孔を有することにより、比較的高い曲げ強度(40~70MPa)と極めて優れた加工性を示すことが見いだされた。この平均結晶粒子径及び平均気孔径は走査型電子顕微鏡(SEM)観察で測定される。具体的にはSEM像を写真撮影した後、各粒子または気孔についてそれぞれ最長径及び最短径を測定し、その積の平方根を平均粒子径または平均気孔径として求めることができる。また、平均気孔径については、水銀圧入法を用いると更に精度よく求めることができる。本発明品の細孔径分布曲線の例を図1に示すが、これによると平均気孔径は最大ピーク点の約0.5μmにあり、1μmより大きい気孔の無いことが確認できる。平均結晶粒子径が1μmよりも大きくなると平均気孔径も増加する傾向があり、またその強度も低下するが、最も著しい効果としてその加工性、特に加工時のカケ等が発生しやすくなった。

【0031】また平均気孔径が1μmよりも大きくなると強度の著しい低下がみられ、これらは気孔率を低下させることにより改善させるが、その一方で、加工時にチッピングが発生しやすくなった。

【0032】気孔率は、開気孔と閉気孔を合わせた全気孔率を示すものであり、かさ比重と真比重とから次式を用いて求めることができる。

【0033】気孔率 =  $\{1 - (\text{かさ比重} / \text{真比重})\} \times 100$  (%)

【0034】かさ比重は、例えば試料の外形寸法より求めた体積と重量から求めることができる。真比重は、試料を粉砕し、比重ビンを用いる公知の方法により求めることができる。気孔率は加工性（切削速度）及び強度と密接な関係を示し、気孔率が増加すると加工性は向上するが強度は低下する。気孔率が5%未満では良好な加工性が得られず、また55%を越えると曲げ強度が著しく低くなる（例えば10MPa）。気孔率は20%以上50%以下が強度と加工性のバランスの点で特に好ましい。

【0035】本発明の効果は、本質的に強度が低くもろいリン酸カルシウム化合物において、上記のような平均粒子径、平均気孔径、及び気孔率を持つ構造物とすることによりはじめて得られるものであり、それらの相乗効果によるものと思われる。

【0036】

【作用】従来よりインプラント材料として用いられている多孔体は生体組織の侵入を考慮し数十 $\mu\text{m}$ ～数百 $\mu\text{m}$ の気孔を形成させているため、その気孔が欠陥として働き、強度が低い。それに対して本発明品では平均結晶粒子径が1 $\mu\text{m}$ 以下と微細なため、リン酸カルシウム化合物の各粒子が隣接しあう他の粒子と焼結により形成するネックも1 $\mu\text{m}$ 以下となり、このネックが多数存在するために、比較的高い強度を示す。

【0037】加工性は通常、主として気孔率に依存し、気孔率が大いほど加工性が優れていると考えられているが、本発明品では大きなネックがないため、チッピング、クラック等のガラスの破壊性状を示さないため気孔率が大いにもかかわらず、優れた加工性が得られると考えられる。また、リン酸カルシウム系のガラスフリットを添加すると、焼成中にガラスフリットが粒子のネック部分に拡散して粒成長を抑制し、ネック部の焼結を進める。これにより更に強度が増し、チッピング等も発生しずらくなるので、加工性も増すものと考えられる。

【0038】このように本発明のインプラント材料は、その平均結晶粒子径、平均気孔径及び気孔率の相乗効果により、優れた加工性と比較的高い強度を有する。

【0039】

【実施例】以下実施例を用いて本発明を更に詳しく説明する。

【0040】（実施例1）

平均粒子径0.6 $\mu\text{m}$ の水酸アパタイト粉末に5重量%のリン酸カルシウム系ガラスフリット及びアクリル系バインダー3重量%を添加しアセトン中で混合後、乾燥し、成形圧800 $\text{kg}/\text{cm}^2$ にて金型成形し、さらに成形圧4000 $\text{kg}/\text{cm}^2$ にて冷間静水圧加圧成形し、得られた成形体を電気炉にて昇温速度300℃/時間、1100℃で5時間保持の焼成を行なった。この焼

成体の断面の走査型電子顕微鏡写真を図2に示す。この焼成体について諸特性を測定したところ、平均結晶粒子径0.7 $\mu\text{m}$ 、平均気孔径0.5 $\mu\text{m}$ 、気孔率40%で、結晶相の構成は水酸アパタイト（約80%）と $\beta$ -第三リン酸カルシウム（約20%）であった。また、この焼成体では曲げ強度が70MPaを示した。これを歯科用の棒状ダイヤモンド砥石（120番）を用いて回転数15000rpmで湿式にて貫通孔の研削加工を試みたところ、クラック、チッピング、カケ等が無く良好に切削できた。また、生体に移植したところ、良好な生体親和性を示し、インプラント材料内部への生体骨の侵入がみられた。

【0041】（実施例2）冷間静水圧加圧成形を行わない他は、実施例1と同様にして焼成体を作製した。この焼成体について諸特性を測定したところ、平均結晶粒子径0.6 $\mu\text{m}$ 、平均気孔径0.6 $\mu\text{m}$ 、気孔率51%で、結晶相の構成は水酸アパタイト（約80%）と $\beta$ -第三リン酸カルシウム（約20%）であった。また、この焼成体では曲げ強度が45MPaを示した。

【0042】（比較例1）＜特公昭60-50744号における実施例に対応＞

平均粒子径1.5 $\mu\text{m}$ の水酸アパタイト粉末を用いて実施例2と同様にして成形体を作製し、これを1300℃で5時間保持の焼成を行なった。この焼成体について諸特性を測定したところ、平均結晶粒子径3 $\mu\text{m}$ 、平均気孔径2 $\mu\text{m}$ 、気孔率3%で、結晶相の構成は水酸アパタイト（約80%）と $\beta$ -第三リン酸カルシウム（約20%）であった。また、この焼成体では曲げ強度が120MPaを示した。しかし、これを実施例1と同様にしてダイヤモンド砥石で湿式研削を試みたところ加工が困難で、無理に行うとチッピング、クラックが発生し破損した。

【0043】（比較例2）平均粒子径20 $\mu\text{m}$ の水酸アパタイト粉末を用いて実施例2と同様にして成形体を作製し、これを1100℃で5時間保持の焼成を行なった。この焼成体について諸特性を測定したところ、平均結晶粒子径20 $\mu\text{m}$ 、平均気孔径12 $\mu\text{m}$ 、気孔率40%で、結晶相の構成は水酸アパタイト（約80%）と $\beta$ -第三リン酸カルシウム（約20%）であった。また、この焼成体では曲げ強度が20MPaと低く、これを実施例1と同様にしてダイヤモンド砥石で湿式研削すると2～5mmのカケが発生した。

【0044】（比較例3）実施例1と同様な粉末原料を用い、成形圧500 $\text{kg}/\text{cm}^2$ の加圧成形以外は実施例2と同様にして成形体を作製し、これを1050℃で2時間保持の焼成を行なった。この焼成体について諸特性を測定したところ、平均結晶粒子径0.7 $\mu\text{m}$ 、平均気孔径0.5 $\mu\text{m}$ 、気孔率60%で、結晶相の構成は水酸アパタイト（約80%）と $\beta$ -第三リン酸カルシウム（約20%）であった。また、この焼成体では曲げ強度

は20MPa以下で、これを実施例1と同様にしてダイヤモンド砥石で湿式研削するとカケ（インプラント材の部分的脱落）が発生した。

【0045】本発明による生体インプラント材料は、加工性に優れ、比較的高い機械的強度（曲げ強度40MPa以上）を有し、かつ生体親和性に優れたものである。インプラント時（手術中）にチッピング、クラッ

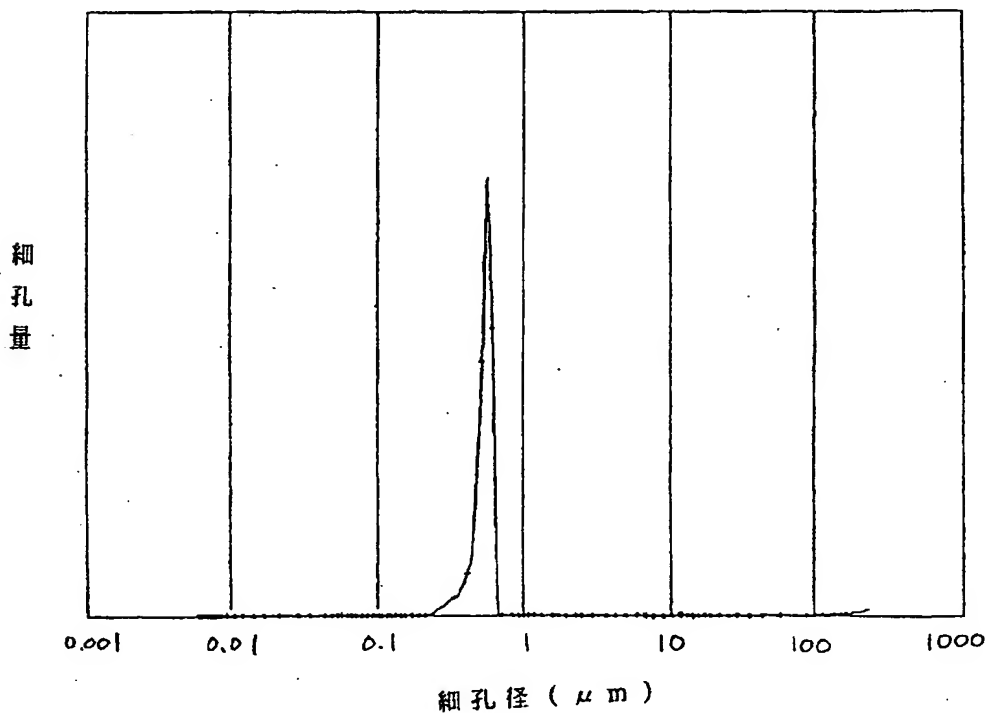
ク、カケ等を起こすことなく移植部の形状に合わせて加工することが可能であり、インプラント時の寸法形状の不具合を著しく低減せしめるものである。

【図面の簡単な説明】

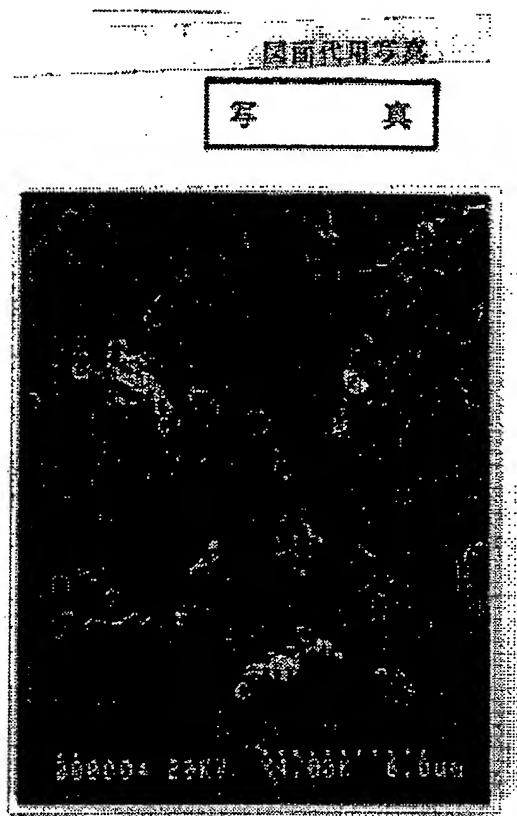
【図1】本発明品の細孔径分布曲線を示す。

【図2】実施例1における本発明品の断面の結晶の状態を示す走査型電子顕微鏡写真である。

【図1】



【図 2】



( 倍 率    × 4 0 0 0 )

フロントページの続き

(56) 参考文献    特開 平 3 - 191963 ( J P , A )

特開 平 2 - 30653 ( J P , A )

特開 昭 63 - 125259 ( J P , A )

特開 昭 56 - 54841 ( J P , A )

特開 昭 55 - 140756 ( J P , A )

(58) 調査した分野 (Int. Cl. <sup>8</sup> , D B 名)

A61L 27/00

*Date: October 28, 2004*

### *Declaration*

*I, Michihiko Matsuba, President of Fukuyama Sangyo Honyaku Center, Ltd., of 16-3, 2-chome, Nogami-cho, Fukuyama, Japan, do solemnly and sincerely declare that I understand well both the Japanese and English languages and that the attached document in English is a full and faithful translation, of the copy of Japanese Patent Publication No. 2934090 published on May 28, 1999.*

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'm. matsuba' in a cursive, lowercase style.

*Michihiko Matsuba*

*Fukuyama Sangyo Honyaku Center, Ltd.*

BIOIMPLANT MATERIAL

Japanese Patent Publication No. 2934090

Published on: May 28, 1999

Application No. Hei-3-350422

Filed on: December 11, 1991

Inventor: Masahiko OKUYAMA, et al.

Applicant: NGK Spark Plug Co., Ltd.

Patent Attorney: Asamichi KATO

SPECIFICATION

[TITLE OF THE INVENTION] Bioimplant material

[WHAT IS CLAIMED IS:]

[Claim 1] A bioimplant material essentially comprising a calcium phosphate compound, wherein an average crystal particle diameter, an average pore size, a porosity and a bending strength of the sintered body are 1  $\mu$ m or less, 1  $\mu$ m or less, 5 to 55%, and 40 MPa or more, respectively.

[Claim 2] The bioimplant material according to Claim 1 wherein an atomic ratio of calcium/phosphorus of the calcium phosphate compound is 1.4 to 1.75.

[Claim 3] The bioimplant material according to Claim 1 or 2 wherein the calcium phosphate compound comprises



hydroxyapatite as a main crystal.

[Claim 4] The bioimplant material according to one of Claims 1 to 3 wherein the calcium phosphate compound is a complex of hydroxyapatite and tricalcium phosphate.

[Claim 5] The bioimplant material according to one of Claims 1 to 4, being prepared from 99.5 to 85% by weight of hydroxyapatite with an average particle diameter of 1  $\mu\text{m}$  or less and 0.5 to 15% by weight of calcium phosphate type glass frit.

[DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION]

[0001]

[Industrial Field of the Invention] The present invention relates to implant materials particularly excellent in machine workability and bioaffinity in biomaterials (implant materials) capable of being replaced with bone.

[0002]

[Prior Art] It is known that calcium phosphate compounds are excellent in bioaffinity and that sintered bodies thereof are used as biomaterials replaced with bone and teeth.

[0003] Generally, giving a priority to proliferative property in vivo, calcium phosphate type porous implant materials having continuous pores of tens to several hundreds  $\mu\text{m}$  have been used, but strength thereof is extremely low.

[0004] Thus, the present inventors, as a method for manufacturing

a calcium phosphate sintered body with high bioaffinity and high strength, have already proposed the dense calcium phosphate sintered body with high strength by the method of adding/mixing 0.1 to 15% by weight of phosphoric acid based on a calcium phosphate component after sintering to powder where a calcium phosphate salt with an atomic ratio of calcium/phosphorus of 1.4 to 1.75 is a base material and sintering, in an ambient pressure burning method in Japanese Patent Publication No. Sho-60-25383.

[0005] Furthermore, in Japanese Patent Publication No. Sho-60-50744, the inventors have provided the method of containing 0.5 to 15% by weight of an oxide of alkali metal, zinc and/or alkali earth metal-phosphoric acid type frit based on a calcium phosphate sintered body after sintering to powder where a calcium phosphate salt with an atomic ratio of calcium/phosphorus of 1.4 to 1.75 is a base material and sintering, and the method of containing 0.5 to 15% by weight of an oxide of alkali metal, zinc and/or alkali earth metal-phosphoric acid type frit and 3 to 23% by weight of  $Y_2O_3$  based on a calcium phosphate sintered body after sintering to powder where a calcium phosphate salt with an atomic ratio of calcium/phosphorus of 1.4 to 1.75 is a base material and sintering. These have afforded novel calcium phosphate

sintered bodies with high strength where the range of deflection strength is about 133 to 177 MPa in the former and 200 MPa or more in the latter. When these implant materials were implanted in vivo, they were chemically bound to bone tissues without easily fracturing due to high strength, and showed favorable results.

[0006]

[Problems to be Solved by the Invention] Conventional implant materials are manufactured by pre-processing during powder molding in accordance with the shape of the implant portion and further processing precisely after sintering.

[0007] However, the shape of biological tissue to be implanted varies depending on the progress of a focus, and thus, inconvenience has sometimes occurred that the implant material pre-manufactured is not matched with the shape of biological tissue during implant (at operation). Therefore, development of an implant material capable of easily performing dimension processing during an implant and excellent in bioaffinity has been desired. The aforementioned implant materials are dense, and thus workability after sintering is poor. When a cutting speed is increased in a processing using a diamond grinding stone, the implant materials have fractured by chipping and cracking. Generally, in porous materials, processing after

the sintering is easy, but particularly in the case of the calcium phosphate type porous body, the strength is extremely low and fragile, and thus the porous materials have frequently fractured by causing splinters during processing.

[0008] It is an object of the invention to solve the above problems and provide implant materials where chipping, splinters, cracks and the like do not occur during processing, and which has favorable workability and relatively high strength, and is excellent in bioaffinity.

[0009] [Means for Solving the Problems] According to the invention, the above object can be accomplished by the following.

[0010] (1) A bioimplant material essentially comprising a calcium phosphate compound, characterized in that an average crystal particle diameter, an average pore size, a porosity and a bending strength of the sintered body are 1  $\mu$ m or less, 1  $\mu$ m or less, 5 to 55%, and 40 MPa or more, respectively.

[0011] (2) The bioimplant material described in the above (1) characterized in that an atomic ratio of calcium/phosphorus of the calcium phosphate compound is 1.4 to 1.75.

[0012] (3) The bioimplant material described in the above (1) or (2) characterized in that the calcium phosphate compound comprises hydroxyapatite as a main crystal.

[0013] (4) The bioimplant material described in one of the above

(1) to (3) characterized in that the calcium phosphate compound is a complex of hydroxyapatite and tricalcium phosphate.

[0014] (5) The bioimplant material described in any of the above (1) to (4) characterized by being prepared from 99.5 to 85% by weight of hydroxyapatite with an average particle diameter of 1  $\mu\text{m}$  or less and 0.5 to 15% by weight of calcium phosphate type glass frit.

[0015]

[Preferred Embodiment] The preferred embodiment of bioimplant material of the invention essentially comprises a calcium phosphate compound whose main crystal is hydroxyapatite, characterized in that an average crystal particle diameter, an average pore size, a porosity and a bending strength of the sintered body are 1  $\mu\text{m}$  or less, 1  $\mu\text{m}$  or less, 5 to 55%, and 40 MPa or more, respectively.

[0016] The calcium phosphate compound referred to in the invention is preferably hydroxyapatite excellent in bioaffinity, and particularly a complex of hydroxyapatite with tricalcium phosphate is preferable. This is because tricalcium phosphate elutes in vivo after the implant to produce pores with a dimension through which biological tissues easily infiltrate.

[0017] In the invention, making the hydroxyapatite the main

crystal refers to a peak indicating hydroxyapatite that becomes maximum when analyzed by X-ray diffraction. A crystal phase constitution percentage of hydroxyapatite and tricalcium phosphate can be calculated by an X-ray diffraction method known in the art. Specifically, using CuK $\alpha$  ray, it can be calculated from a peak height  $I_{HAP}$  of hydroxyapatite (2 1 1) face and a peak height  $I_{TCP}$  of tricalcium phosphate (0 2 10) face and (2 1 7) face by the following formula.

[0018]

$$C_{TCP} = \{I_{TCP} / (I_{HAP} + I_{TCP})\} \times 100 (\%)$$

$C_{TCP}$ : Content percentage of tricalcium phosphate

[0019] The preferable content percentage of tricalcium phosphate is 10 to 50%.

[0020] The calcium phosphate type glass frit referred to in the invention is one containing CaO and  $P_2O_5$  as a glass component thereof at 50% by weight or more. A composition of the particularly preferable glass frit is one described in Japanese Patent Publication No. Sho-60-50744, contains 40 to 75 mol%  $P_2O_5$  and 20 to 55 mol% oxide of alkali metal, zinc and/or alkali earth metal selected from the group consisting of BaO, CaO, MgO, ZnO,  $Na_2O$  and  $K_2O$ , and a total amount of these is 90 mol% or more of the whole frit. As remaining components of the frit,  $B_2O_3$ ,  $Fe_2O_3$ ,  $TiO_2$ ,  $Al_2O_3$ ,  $SiO_2$  and the like are contaminated by

usual frit melting, raw materials per se, other preparation steps and the like, and the total amount of these impurities could be within about 10 mol% of the whole frit.

[0021] For example, it is better to use a glass frit with a specific surface area of about  $5 \text{ m}^2/\text{g}$  obtained by mixing  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{CaCO}_3$  and  $\text{ZnO}$  such that percentages as the mol% are 47%  $\text{P}_2\text{O}_5$ , 44%  $\text{CaO}$  and 9%  $\text{ZnO}$ , dissolving the mixture in an alumina crucible at 1300 to 1400°C, rapidly cooling the melting material in water to make a glass cullet and pulverizing this using a ball mill (e.g., alumina).

[0022] So long as the implant material of the invention meets the above items, the method for manufacture thereof is not particularly limited, and it is manufactured, for example, by the following method.

[0023] As a starting material, a combination of hydroxyapatite particles with an average particle diameter of  $1 \text{ }\mu\text{m}$  or less and calcium phosphate type glass frit is preferable. In this combination, particle growth during burning is low, and the glass frit wets between a melted solution with low viscosity and fine particles during the burning, this is believed to facilitate the burning of the neck, and this can easily afford an objective contexture. In place of the glass frit, metaphosphate salts such as calcium metaphosphate can be used,

similar effects are produced, but the effects are low. Additionally, it is also possible to use powder obtained by compounding to become a composition close to hydroxyapatite or tricalcium phosphate by adding a calcium salt such as calcium carbonate to a calcium phosphate raw material such as calcium pyrophosphate and calcium primary phosphate, and treating with heat at 700 to 1400°C (calcination).

[0024] Hereinafter, preferable embodiments of the invention are illustrated in more detail including one example of the method for manufacturing the implant material of the invention.

[0025] A mixed formation comprising hydroxyapatite with an average particle diameter of 1  $\mu\text{m}$  or less at 99.5 to 85.0% by weight and calcium phosphate type glass frit at 0.5 to 15.0% by weight is burned at 900 to 1300°C. Preferably, the mixture of hydroxyapatite with an average particle diameter of 0.3 to 0.8  $\mu\text{m}$  at 99.0 to 93.0% by weight and calcium phosphate type glass frit at 1 to 7% by weight is formed and burned at 1000 to 1200°C.

[0026] For a combination percentage of the glass frit, when it is less than 0.5% by weight, neck growth between the particles is difficult to occur. When a burning temperature is raised to facilitate the neck growth, the growth of particles per se occurs, the average particle diameter and an average pore size



are increased, a porosity is reduced, and a sintered body with low strength and poor cutting property is obtained.

[0027] On the other hand, when it is more than 15% by weight, the glass frit and hydroxyapatite react to produce tricalcium phosphate, a sintered body comprising 100% tricalcium phosphate or tricalcium phosphate and a glass phase with excessive phosphorus is obtained, and the content of hydroxyapatite becomes 0%. Thus, one whose main crystal is hydroxyapatite or the complex of hydroxyapatite and tricalcium phosphate cannot be obtained.

[0028] The preferable combination percentage of the glass frit is 1 to 7% by weight as with the above. This is because when it is less than 1%, significant effects are not smoothly obtained whereas when it exceeds 7%, the textures with increased particle diameters and pore sizes are partially observed.

[0029] In the above method for manufacture, necking between the particles favorably progresses without reducing the porosity as with a hot press, and thus, it is possible to inexpensively manufacture the implant material of the invention.

[0030] It has been found that the bioimplant material of the invention exhibits relatively high bending strength (40 to 70 MPa) and extremely excellent workability by comprising crystal

particles (essentially, calcium phosphate compound) with an average crystal particle diameter of 1  $\mu\text{m}$  or less and further having pores with an average pore size of 1  $\mu\text{m}$  or less. This average crystal particle diameter and average pore size are measured by a scanning electron microscope (SEM). Specifically, an SEM appearance is photographed, subsequently, the longest diameter and shortest diameter are measured for each particle or pore, and a square root of a product thereof can be calculated as the average particle diameter or the average pore size. Also, the average pore size can be more accurately calculated by the use of a mercury press-in method. One example of a fine pore size distribution curve of the invention article is shown in Fig. 1. According to this, it can be confirmed that the average pore size is about 0.5  $\mu\text{m}$  which is a maximum peak and that there is no pore with a pore size of 1  $\mu\text{m}$  or more. When the average crystal particle diameter is 1  $\mu\text{m}$  or more, the average pore size is prone to increase, and the strength is reduced. As a most remarkable effect, the workability became inferior, and particularly cracks during processing easily occurred.

[0031] When the average pore size is more than 1  $\mu\text{m}$ , the strength is remarkably reduced. This is improved by reducing the porosity, while on the other hand, chipping during processing easily occurred.

[0032] The porosity indicates the whole porosity including open pores and closed pores, and can be calculated from a bulk specific gravity and a true specific gravity using the following formula.

[0033] Porosity =  $\{1 - (\text{Bulk specific gravity} / \text{True specific gravity})\} \times 100 (\%)$

[0034] The bulk specific gravity can be calculated from a volume calculated from external dimensions and a weight. The true specific gravity can be calculated by the method known in the art, where a sample is pulverized and a specific gravity bottle is used. The porosity is closely related to the workability (cutting speed) and strength, and when the porosity is increased, the workability is improved but the strength is reduced. When the porosity is less than 5%, favorable workability is not obtained, and when it exceeds 55%, the bending strength is remarkably reduced (e.g., 10 MPa). It is particularly preferred that the porosity be 20% or more and 50% or less in terms of a balance of strength and workability.

[0035] The effects of the invention are first obtained by making a structure having the above average particle diameter, average pore size and porosity in the calcium phosphate compound whose strength is essentially low and which is fragile, and is considered to their synergistic effects.

[0036] [Actions] In the porous body conventionally used as the

implant material, considering an infiltration of biological tissues, the pores of tens to several hundreds  $\mu\text{m}$  are formed, and thus, the pores work as a defect and strength is low. On the contrary, in the article of the invention, since the average particle diameter is fine which is 1  $\mu\text{m}$  or less, the neck formed by each particle of the calcium phosphate compound with an adjacent other particle also becomes 1  $\mu\text{m}$  or less, and since these necks are present in abundance, relatively high strength is shown.

[0037] It is believed that the workability typically depends primarily on the porosity and the larger the porosity is, the more excellent the workability is. However, in the article of the invention, it is believed that since there is no large neck and thus glass destruction characters such as chipping and cracks are not shown, the porosity is large, nevertheless, excellent workability is obtained. When the calcium phosphate type glass frit is added, the glass frit disperses in neck portions of the particles to inhibit particle growth and carry forward the sintering of the neck portions. It is believed that this further increases the strength to hardly cause chipping, and thus the workability is also increased.

[0038] In this way, the implant material of the invention has excellent workability and relatively high strength by the

synergistic effects of the average particle diameter, the average pore size and porosity.

[0039]

[Examples] Hereinafter, the invention is illustrated in more detail using the Examples.

[0040] (Example 1)

To hydroxyapatite powder with an average particle diameter of 0.6  $\mu\text{m}$ , 5% by weight of calcium phosphate type glass frit and 3% by weight of an acrylic type binder were added and mixed in acetone, subsequently dried, setting molding was performed at a molding pressure of 800  $\text{kg}/\text{cm}^2$ , further cold hydrostatic press molding was performed at a molding pressure of 4000  $\text{kg}/\text{cm}^2$ , and the resulting molded body was heated at a temperature rising rate of 300°C/hour and retained at 1100°C for 5 hours in an electric furnace to perform sintering. A scanning electron micrograph of a sectional face of this sintered body is shown in Fig. 2. Various properties of this sintered body were measured. As a result, the average crystal particle diameter was 0.7  $\mu\text{m}$ , the average pore size was 0.5  $\mu\text{m}$ , the porosity was 40%, and a constitution of a crystal phase was hydroxyapatite (about 80%) and  $\beta$ -tricalcium phosphate (about 20%). This sintered body exhibited a bending strength of 70 MPa. Grinding work of a penetrating hole was attempted with this using a stick

diamond grinding stone for dental use (No. 120) at a rotation frequency of 15000 rpm by a wet mode, and consequently it could be favorably cut without causing a crack, chipping and splinter. When it was implanted in vivo, favorable bioaffinity was shown, and bone in vivo was observed to penetrate inside the implant material.

[0041] (Example 2) The sintered body was made as in the case with Example 1, except that the cold hydrostatic press molding was not performed. Various properties of this sintered body were measured. As a result, the average crystal particle diameter was  $0.6\mu\text{m}$ , the average pore size was  $0.6\mu\text{m}$ , the porosity was 51%, and a constitution of a crystal phase was hydroxyapatite (about 80%) and  $\beta$ -tricalcium phosphate (about 20%). This sintered body exhibited a bending strength of 45 MPa.

[0042] (Comparative Example 1) <Equivalent for Embodiments according to Japanese Patent Publication No. Sho-60-50744> Using hydroxyapatite with an average particle diameter of  $1.5\mu\text{m}$ , the molded body was made as in the case with Example 2, and this was sintered by retaining at  $1300^{\circ}\text{C}$  for 5 hours. Various properties of this sintered body were measured. As a result, the average crystal particle diameter was  $3\mu\text{m}$ , the average pore size was  $2\mu\text{m}$ , the porosity was 3%, and a constitution of a crystal phase was hydroxyapatite (about 80%) and

$\beta$ -tricalcium phosphate (about 20%). This sintered body exhibited a bending strength of 120 MPa. As in the case with Example 1, the wet grinding was attempted with this using the diamond grinding stone, consequently the work was difficult and when forcedly performed, chipping and cracking occurred to fracture.

[0043] (Comparative Example 2) Using hydroxyapatite with an average particle diameter of 20  $\mu\text{m}$ , the molded body was made as in the case with Example 2, and this was sintered by retaining at 1100°C for 5 hours. Various properties of this sintered body were measured. As a result, the average crystal particle diameter was 20  $\mu\text{m}$ , the average pore size was 12  $\mu\text{m}$ , the porosity was 40%, and a constitution of a crystal phase was hydroxyapatite (about 80%) and  $\beta$ -tricalcium phosphate (about 20%). This sintered body exhibited a bending strength of 20 MPa which was low. As in the case with Example 1, the wet grinding was attempted with this using the diamond grinding stone, and splinters of 2 to 5 mm occurred.

[0044] (Comparative Example 3) The molded body was made as in the case with Example 1 except that the press molding was performed at 500 kg/cm<sup>2</sup> using the powder raw material as in the case with Example 1, and this was sintered by retaining at 1050°C for 2 hours. Various properties of this sintered body

were measured. As a result, the average crystal particle diameter was  $0.7\mu\text{m}$ , the average pore size was  $0.5\mu\text{m}$ , the porosity was 60%, and a constitution of a crystal phase was hydroxyapatite (about 80%) and  $\beta$ -tricalcium phosphate (about 20%). This sintered body exhibited a bending strength of 20 MPa or less. As in the case with Example 1, when the wet grinding was attempted in this using the diamond grinding stone, splintering (partial dropout of implant material) occurred.

[0045] The bioimplant material according to the invention is excellent in workability, has relatively high strength (bending strength is 40 MPa or more), and is excellent in bioaffinity. Therefore, it can be processed in accordance with the shape of an implant portion without causing chipping, cracks, splinters and the like during implant (during an operation), and it noticeably reduces inconvenience of the dimensional shape during implant.

#### [BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS]

[Fig. 1] shows a fine pore size distribution curve of an article of the invention.

[Fig. 2] is a scanning electron micrograph showing a crystal state at a sectional face of the article of the invention according to Embodiment 1.



**[Fig. 1]**

**Fine pore amount**

**Fine pore size ( $\mu\text{m}$ )**

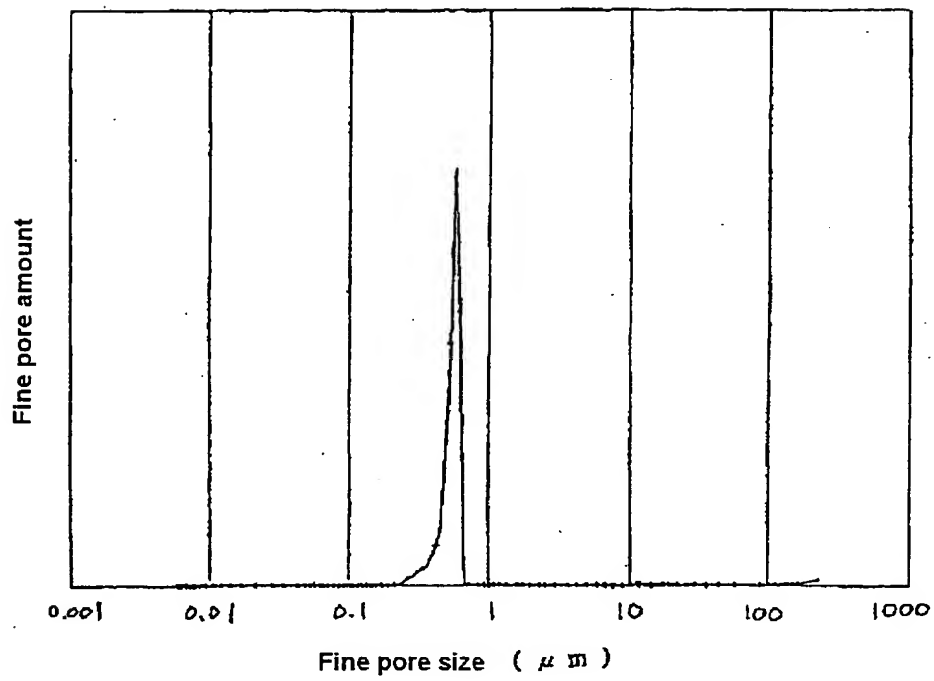
**[Fig. 2]**

**Photograph in place of drawing**

**Photograph**

**(Magnification  $\times 4000$ )**

# FIG.1



# FIG.2

Photograph in place of drawing

Photograph



(Magnification x4000)